

日本結核病学会中国四国支部学会

—— 第 8 回研究会 ——

平成 26 年 9 月 13 日 於 ダイワロイネットホテル岡山駅前（岡山市）

支部長 磯 部 威（島根大学医学部内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学）

—— 特 別 講 演 ——

肺非結核性抗酸菌症の治療

講演：鈴木 克洋（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター）

司会：大串 文隆（国立病院機構高知病院）

肺非結核性抗酸菌（NTM）症はあいまいな病気である。治療基準があいまい、治療効果があいまい、経過があいまいである。肺 MAC 症をはじめとする肺 NTM 症は年々増加しており、今や一般的な疾患として、先述したあいまいさで臨床医を悩ませている。2008 年までは、健康保険で認められた薬剤が皆無という、さらに厄介な現実があった。しかし 2008 年のクラリスロマイシンとリファブチンを嚙矢として、現在ではリファンピシン、エタンブトール、ストレプトマイシンを含めた 5 薬剤の保険適応が認められている。そのため結核病学会と呼吸器学会は共同で、2008 年に化学療法の見解-暫定を、2012 年には化学療法の見解-改訂を発表することができ

た。

だが、最初に述べたあいまいさは解消されていない。化学療法開始の基準は何か。また治療期間はどれくらいが適正なのか。経過や予後に大きな差がある理由や予測法があるのか。そもそも特に基礎疾患のない中年以降の女性の肺 MAC 症が近年著増している理由は何か。

当講演では化学療法の見解に沿って治療の解説を行い、現在までに分かっていることをはっきりさせ、臨床医の疑問解消に努めたい。また副作用で通常の治療ができない場合の対応や肺 *M. abscessus* の治療などのさらに悩ましい問題に関しても言及する予定である。

—— シンポジウム ——

地域での結核診療の現状と課題—それぞれの医療機関から見た結核とは？

座長：阿部 聖裕（国立病院機構愛媛医療センター呼吸器内科）

井上 考司（愛媛県立中央病院呼吸器内科）

S1. 当病院での結核治療に対する医療連携の現状と

課題 池田敏和（NHO 松江医療センター呼吸器内）

島根県は呼吸器内科医が少なく、呼吸器専門医はさらに少ない。さらに、専門医は県東部に集中している。そのうえ、結核患者の減少により結核病床が減少し、島根県内の結核診療可能である病院は東部と西部にそれぞれ 1 病院となった。従って、結核患者が発生した場合、結核治療専門病院へのアクセスが遠くなる。退院後に地元の結核治療非専門医との病診連携は重要となる。また、結核患者は高齢化しており、基礎疾患をもった患者が増加

している。当院は呼吸器疾患および神経難病に特化した病院であり、合併症への対応を求められる場合は結核治療病床を有する他病院と病診連携することが必要である。今回、当病院での結核治療に対する医療連携の現状と課題について報告する。

S2. 結核病床をもたない総合病院における結核診療

の問題点 °山崎正弘・舟木洋美・橋本和憲・古玉純子・池上靖彦・大橋信之・有田健一（広島赤十字・原爆病呼吸器）

当院は結核病床をもたない 530 床の総合病院である。結

核診療の概要を、当院検査室で結核菌が培養された症例数で示すと、2011年1月から2014年5月までに37例を数えた。検体別では、喀痰からの培養陽性は22例（入院11例、外来11例）、気管支洗浄液3例、胸水3例、胃液2例、尿1例、髄液1例、リンパ節などの組織5例となっていた。これらのうち、他者への感染の危険性が低い結核性胸膜炎、結核性リンパ節炎などの治療は当院で行っているが、結核菌が塗抹検査や培養検査で陽性となった例は原則的に結核病床を有する他施設へ転院のうえ治療を行っているのが現状である。ちなみに感染症対応の陰圧室は2床しかない。

さて、当院のような結核病床をもたない総合病院における結核診断に関する課題としては、①いかに見落としなく診断するか、②いかに速やかに診断するか、③医療者や他の患者への感染をいかに防ぐか、などの点が挙げられよう。

まず、①いかに見落としなく診断するかについて指摘しておかなければならないのは、他疾患で入院した患者が結核を有していた場合や入院後に新たに発症した場合である。骨折で整形外科へ入院した患者が肺結核であった例、妊婦が肺・腸結核を生じていた例、膠原病のステロイド治療例に生じた肺結核を肺炎として長く治療が行われていた例などを経験している。専門外の診療科へ入院した患者の結核をいかに見落としなく拾い上げるかは重要な課題となっている。

次に、②いかに速やかに診断するか、であるが、喀痰、気管支洗浄液の塗抹検査で抗酸菌陽性と判断された場合、入院中であれば個室管理を原則としている。そこで結核菌か否かを速やかに判定するために2012年4月よりLAMP法を導入した。これによって入院患者は無駄に長い個室管理を受けることがなくなり、外来患者も受診当日に正しく診断されることが可能となった。たとえば、先に記載した喀痰からの培養陽性22例のうち検体採取時にLAMP法が18検体で行われ、全て陽性と診断されたことから、ただちに結核病床を有する他施設への紹介が行われた。

最後に、③医療者や他の患者への感染防御であるが、肺結核が疑われた場合はできるだけ外来で検査を行っている。肺結核が疑われる患者に気管支鏡検査を行う場合、入院が必要であれば入院時点から個室管理としている。しかし、予期せず肺結核と診断される場合もあり、医療者や他の患者への結核菌の曝露が完全に防いでいるわけではない。結核菌曝露が疑われた場合、その後の対応は保健所の指示を受けて行っている。

本シンポジウムでは当院における診断上の問題点を中心に発表する予定である。他施設での経験や対応を参考に、問題点の克服にあたりたいと思う。多くのご意見を

いただければ幸いである。

S3. 地域での結核診療の現状と課題 °植田聖也・阿部聖裕（NHO愛媛医療センター呼吸器内）

本邦における結核の罹患率は政策および医療の努力で減少傾向であるが、先進国の中ではまだ高く、中蔓延国で結核撲滅の途中にある。愛媛県の結核罹患率は13.4（人口10万対、平成24年度）で全国平均16.7より低い。一方、患者数の減少に伴って結核医療を行う専門的な医療機関が減少する中、高齢化に伴う基礎疾患・合併症や認知症など幅広い対応が求められている。愛媛県下で結核病床での入院治療を行っている病院は限られている。また、医療の質の向上のために結核病棟のユニット化が進められており、当院は平成25年7月からユニット化を導入して1年経過した。今回、地域での結核医療の現状と課題を検討する目的で、当院における結核入院患者について検討した。ユニット化前後（1年間ずつ）で検討したところ、平均在院日数は前50/後70、在院患者数は前16.6/後15.6。ユニット化で病床数を49から20と変更したことも加えて、病床利用率は前34%/後78%と大きく向上した。在院患者数は減少しているが、外科的治療、透析や心療内科受診などを必要とする場合の対応に苦慮している。ユニット化により病床利用率の向上を認めたが、基礎疾患や合併症によって在院日数が延びている。今後は早期発見への啓発活動や連携パスを行いながら、地域の医療機関とより良好な関係を保って、合併症に対する支援を円滑に行って頂ければ幸いである。

S4. 徳島大学病院における結核対策の現状 °埴淵昌毅・西岡安彦（徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学）中曾亜佐美・藤原範子・東桃代（徳島大病感染制御）

徳島大学病院（以下、当院）は、年間外来患者数約41万人、年間入院患者数約22万人、病床数696床の特定機能病院であり、都道府県がん診療連携拠点病院や第一種感染症指定医療機関などに指定されている。当院では様々な難治性疾患に対する高度な医療の提供を目標として掲げており、抗癌剤、副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤などにより加療され、免疫抑制状態を呈している患者も多い。上記のような免疫抑制宿主の中には、予期せぬ状況で排菌陽性肺結核症例が紛れており、接触者検診を必要とする結核曝露事例が発生することも少なくない。当院は2009年9月に結核病棟（14床）を廃止し、現在は結核病床を有していないため、入院中の患者で排菌陽性肺結核症例が発生することにより、その対応に苦慮することもしばしば経験する。本シンポジウムでは、昨年度に当院入院中の患者に発症した結核症例を検討するとともに、接触者検診および新規採用者検診を含めた当院における結核対策の現状や、その問題点について討議を行う。

— 口 演 発 表 —

座長：國近 尚美（山口赤十字病院内科）

1. *Mycobacterium avium* complex (MAC) 増殖に関する宿主要因についての成績ならびに中国四国支部会 MAC 症宿主要因解明プロジェクトのお願い

佐野千晶・多田納豊・金廣優一・吉山裕規（島根大医微生物学）富岡治明（安田女子大看護）濱口 愛・沖本民生・津端由佳里・大江美紀・須谷顕尚・竹山博泰・磯部威（島根大医呼吸器・臨床腫瘍学）三浦聖高・久良木隆繁（島根県立中央呼吸器）

細胞内寄生菌である MAC を殺菌するためには、マクロファージが速やかに活性化され、活性酸素分子種、活性窒素酸化物、遊離脂肪酸が経時的に産生されることが重要であることをこれまで報告してきた。また、MAC 感染マウスのマクロファージと T 細胞を共培養した場合には、Th17 などの Th1, Th2 系以外のタイプのサイトカインカスケードが優位になっている成績を得ている。このように、MAC 菌自体の遺伝子解析に関する解析は精力的に進んでいる一方で、MAC 菌の発症・増悪に関わる宿主要因については、マウスを用いた成績が中心で、限られたものであるのが現状である。

MAC 症患者からの検体を用いた肺 MAC 症発症に関わる宿主要因の検討としては、Kartalija (AJRCCM, 2013), Tasaka (Res, 2010) らが、やせとアディポネクチンの上昇、ならびに全血中の IFN- γ , IL-10 の減少との関連を報告している。さらに Kim SY ら (CEI, 2013) は Th1 系のサイトカインが診断時には健常者と比較して低値を示すが、治療することにより回復するとされている。こういった知見は、慢性感染症の発症の trigger が、病原体ごとに宿主の免疫状態、代謝に大きく規定されていることを示している。そこで、発症患者からの血清、細胞を用いて、MAC 易感染性の免疫・代謝の状態を網羅的に検討したい。

プロジェクト遂行の実現には、何よりも結核病学会中国四国支部の先生方のご協力が欠かせない。本プロジェクトの初段階として、臨床的な背景、経過、治療内容のデータベース化、ならびに臨床分離株、血清試料（細胞）調整を行い、特に血清材料を用いた MAC 発症時のサイトカインプロファイルとメタボロミクスの網羅的解析を考えている。研究遂行のための主たる問題点として、①多施設臨床研究として倫理委員会承諾、②菌株、検体の譲渡、移動、③ MAC 増殖の宿主要因は、老化、呼吸機能、栄養状態などの多因子ときわめて複雑に関連しており、臨床に役にたつ end point は何かなどが挙げられる。

2. Buruli 潰瘍ワクチンの開発

渡邊峰雄（北里大院

感染制御科学府）齋藤 肇（島根大医）

〔背景と目的〕 Buruli 潰瘍は *Mycobacterium ulcerans* によって引き起こされる壊死性皮膚潰瘍である。世界各国で発生しており、特に西アフリカ地域の開発途上国での患者数が多い。治療には長期の抗菌剤投与が必要であり、また潰瘍治癒後も後遺症を残しやすく、ワクチンによる予防が強く望まれるところであるが、有効なワクチンは未だ開発されていない。今回われわれは、ワクチン評価のための感染モデルを確立し、これを使用して *M. ulcerans* 感染に対する宿主免疫応答の解析と試作ワクチンの評価を行った。

〔方法および結果〕

(1) *M. ulcerans* 菌体の免疫原性：*M. ulcerans* 菌体または細胞壁脂質除去菌体を PBS に懸濁し、ホルマリン不活化した。これらの不活化菌液をマウスの鼠蹊部皮下に接種し、3 週間後に追加接種を行った。追加接種の 1 週間後に麻酔下で採血し、血清中の抗 *M. ulcerans* 抗体価を測定したところ、*M. ulcerans* 菌体接種群ではほとんど検出されず、細胞壁脂質除去菌体接種群では高値を示した。このことから、*M. ulcerans* 菌体抗原は十分な抗原性を有するが、細胞壁脂質の存在によって宿主の免疫応答が阻害されていることが示唆された。

(2) 感染モデルの作製：Balb/c マウスの右足蹠皮下に、*M. ulcerans* 生菌または死菌を $10^3 \sim 10^6$ cells 接種した。その後経時的に足の形状変化を観察し、接種 4 週間後に血清を回収した。生菌接種群においては 10^5 cells 以上接種した場合には局所における菌の増殖が観察され、 10^6 cells 感染群では顕著な浮腫が見られた。一方、生菌 10^4 cells 以下の接種群および死菌接種群では、*M. ulcerans* の増殖および局所の浮腫は観察されなかった。これらの結果から、ワクチン評価と感染免疫の解析は、 10^6 cells の *M. ulcerans* 生菌を感染させて行うこととした。抗 *M. ulcerans* 菌体血中抗体価を測定したところ、すべての群において検出限界以下であった。

(3) 試作ワクチンの感染防御効果：*M. ulcerans* から細胞壁脂質を除去した菌体から全菌体ワクチンを調製し、その感染防御効果を調べた。Balb/c マウスに脂質除去菌体ワクチンを 2 回接種し、最終免疫の 1 週間後に *M. ulcerans* 生菌 10^6 cells を感染させ、攻撃試験を行った。攻撃 4 週間後までの感染部位の形態、病理像、菌量の変化を経時的に調べたところ、ワクチン接種群では非免疫群と比べて感染部位の腫脹が完全に抑制され、攻撃菌のクリアランスが効果的に行われていた。一方、脂質を除去してい

ない菌体から調製したワクチンでは感染防御効果は観察されなかった。

〔考察〕 *M. ulcerans* の細胞壁脂質を除去することで、菌体抗原への抗体産生が飛躍的に高まることが明らかとなった。この原因として、細胞壁脂質が物理的に菌体を覆い抗原性をマスクしている可能性と、脂質画分に含まれ

る免疫抑制因子（マイコラクトン）が特異抗体の産生に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられた。このため、脂質除去菌体からワクチンを調製し、その効果を調べたところ、非常に高い効果を確認した。今後は、*M. ulcerans* の感染防御抗原を特定し、安全性、生産性の高い無細胞ワクチンの開発を目指していく予定である。